

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Dezember 2003 (24.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/105800 A2(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/00, 9/70, 35/78

(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, 50389 Wesseling (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/04807

(81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BR, CA, CN, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PH, PL, RU, US, ZA.

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. Mai 2003 (08.05.2003)

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für alle Bestimmungsstaaten
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

(30) Angaben zur Priorität:
102 26 494.5 14. Juni 2002 (14.06.2002) DE**Veröffentlicht:**

- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): LTS LOHmann THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WESSLING, Werner [DE/DE]; Beethovenstrasse 4, 56579 Rengsdorf (DE).

**WO 03/105800 A2**

(54) Title: FILM-SHAPED MUCOADHESIVE ADMINISTRATION FORM FOR ADMINISTERING CANNABIS ACTIVE INGREDIENTS

(54) Bezeichnung: FILMFÖRMIGE MUCOADHÄSIVE DARREICHUNGSFORMEN ZUR VERABREICHUNG VON CANNABIS-WIRKSTOFFEN

(57) Abstract: The invention relates to a film-shaped, mucoadhesive administration form containing at least one active ingredient from the group of cannabis active ingredients.

(57) Zusammenfassung: Eine filmförmige, mucoadhäsive Darreichungsform mit einem Gehalt am mindestens einem Wirkstoff aus der Gruppe der Cannabis-Wirkstoffe wird beschrieben.

Filmförmige mucoadhäsive Darreichungsformen zur Verabreichung von Cannabis-Wirkstoffen.

Die vorliegende Erfindung betrifft filmförmige, mucoadhäsive Darreichungsformen, die einen Gehalt an Cannabis-Wirkstoffen aufweisen und zur Verabreichung von Cannabis-Wirkstoffen zu therapeutischen Zwecken geeignet sind. Die Erfindung erstreckt sich ferner auf die Verwendung der genannten Darreichungsformen zur Behandlung von Krankheitszuständen bei Mensch oder Tier.

Die Inhaltsstoffe der indischen Hanfpflanze (*Cannabis sativa L.*) haben vielfältige pharmakologische Wirkungen, von denen die psychotrope Wirkung am bekanntesten ist. Daneben haben Cannabis-Inhaltsstoffe auch antiemetische, antikonvulsive, muskelrelaxierende, analgetische, sedierende, und appetitssteigernde Wirkung.

Aufgrund der psychotropen bzw. euphorisierenden Wirkung und des damit einhergehenden Abhängigkeitspotentials ist eine therapeutische Anwendung von Cannabis-Inhaltsstoffen starken Beschränkungen unterworfen.

Es ist seit langem bekannt, daß Cannabis-Inhaltsstoffe mit guter Wirksamkeit zur Behandlung von Schlaflosigkeit, Neuralgien, schmerzhaften Rheumatismen sowie Magen- und Darmstörungen eingesetzt werden können. Eine günstige therapeutische Wirkung von Cannabis-Wirkstoffen wurde ferner bei folgenden Indikationen beobachtet:

Schmerzzustände bei Krebserkrankungen und infolge von Chemotherapie; Schmerzzustände und "wasting"-Syndrom bei AIDS; Übelkeit und Erbrechen als Nebenwirkung einer Chemotherapie, sowie bei AIDS oder Hepatitis; Neuropathische Schmerzen; Anorexie oder Kachexie, insbesondere bei AIDS oder Krebserkrankungen im fortgeschrittenen Stadium;

Lähmungserscheinungen bei Multipler Sklerose oder traumatischen Querschnittserkrankungen; Dystonische Bewegungsstörungen; Asthma bronchiale; epileptische Anfälle bzw. generalisierte Epilepsie; Entzugssymptome bei Alkohol-, Benzodiazepin- und Opiatabhängigkeit; Parkinsonerkrankung; Demenzerkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer; Übelkeit; Arthritis; Glaukom; Migräne; Dysmenorrhoe.

Derzeit ist einzige der synthetisch hergestellte Cannabis-Wirkstoff R-(6a,10a)-Δ-9-tetrahydro-cannabinol (Dronabinol) verkehrsfähig. Dieses Isomer des Tetrahydrocannabinols (THC) wird unter der Produktbezeichnung Marinol vertrieben; dieses Arzneimittel wird in Form von Kapseln oral verabreicht. Marinol wird zur Behandlung von starken Gewichtsverlusten bei Aids-Patienten eingesetzt sowie bei Krebspatienten, die infolge einer Chemotherapie an starkem Erbrechen leiden.

Neben dem genannten THC-Isomer kommen auch Cannabis-Extrakte und Cannabis-Öle für therapeutische Behandlungszwecke in Betracht. Die Verabreichung erfolgt üblicherweise auf oralem Wege, z.B. in Form von Kapseln.

Cannabis-Extrakte bzw. -öle enthalten als pharmakologisch aktive Inhaltsstoffe Tetrahydrocannabinol (überwiegend Δ-9-tetrahydro-cannabinol, in geringerem Anteil: Δ-8-tetrahydrocannabinol), Cannabidiol, Cannabinol und Cannabichromen. Diese Wirkstoffe werden auch als Cannabinoide bezeichnet (siehe Übersicht "The Merck Index", 12 Auflage, 1996, S.285, Nr. 1794, sowie S.1573, Nr. 9349).

Die orale Verabreichung von Cannabis-Wirkstoffen, insbesondere von R-(6a,10a)-Δ-9-tetrahydro-cannabinol, in Form von Kapseln, Tabletten, Pillen oder anderen festen oralen Darreichungsformen, oder in Form von oral zu verabreichenden

flüssigen Zubereitungen, ist aus mehreren Gründen nachteilig:

- Da bei Verwendung der vorstehend genannten Darreichungsformen die Wirkstoffresorption im Gastrointestinaltrakt erfolgt, wird der Zeitpunkt des Wirkungseintritts verzögert. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die genannten Indikationen nachteilig, die im allgemeinen einen schnellen Wirkungseintritt erfordern (z. B. Schmerztherapie).
- Cannabis-Wirkstoffe werden während der Magen-Darm-Passage unter dem Einfluß von Säure bzw. Enzyme zumindest teilweise abgebaut und inaktiviert, so daß nur ein Teil der verabreichten Dosis resorbiert und systemisch verfügbar wird.
- Hierbei können unerwünschte Plasmaspitzenwerte (Peakwerte) auftreten, die häufig Ursachen für Nebenwirkungen sind.
- Zudem wird nach oraler Verabreichung ein bedeutender Anteil des Wirkstoffs bereits während der ersten Leber-Passage metabolisiert ("first pass"-Effekt).

Diese Nachteile sind insbesondere im Hinblick auf die Akzeptanz dieser Arzneimittel bei den oben angegebenen Indikationen von Bedeutung. Bei den erwähnten oralen Darreichungsformen ist außerdem nachteilig, daß das längere Verweilen z. B. einer Tablette oder Kapsel (mit einer ölichen Lösung) im Mund in der jeweiligen Situation vom Patienten als besonders unangenehm empfunden wird.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, eine Darreichungsform für die Verabreichung von Cannabis-Wirkstoffen bereitzustellen, welche nicht mit den vorstehend beschriebenen Nachteilen behaftet ist, und die sich insbesondere durch eine verbesserte Akzeptanz und Compliance sowie durch vorteilhafte pharmakokinetische Eigenschaften auszeichnet, insbesondere durch einen schnellen Wirkungseintritt.

Diese Aufgabe wird durch eine filmförmige, mucoadhärente Darreichungsform mit einem Gehalt an mindestens einem Wirkstoff aus der Gruppe der Cannabis-Wirkstoffe gemäß Anspruch 1 gelöst; weitere, bevorzugte Ausführungsformen sind in den Unteransprüchen beschrieben.

Die Aufgabe wird ferner gelöst durch die Verwendung der erfindungsgemäßen filmförmigen, mucoadhäsenen Darreichungsformen bei der Behandlung von Krankheiten bzw. Krankheitssymptomen.

10

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen werden, vorzugsweise in Form von dünnen Blättchen oder oblatenförmigen Gebilden ("wafer"), auf die Mundschleimhaut appliziert, wo sie aufgrund ihrer mucoadhäsenen Eigenschaften haften bleiben.

15

Die Applikation auf der Mundschleimhaut erfolgt vorzugsweise sublingual oder buccal. Darüber hinaus können auch andere Schleimhautoberflächen als Applikationsort in Betracht kommen, z. B. die Nasenschleimhaut.

20

Während der Applikationsdauer wird/werden die in der Darreichungsform enthaltene(n) Cannabis-Wirkstoff(e) an die umgebende Speichelflüssigkeit abgegeben und nachfolgend von der Mundschleimhaut resorbiert (d. h. transmucosal). Im Kontaktbereich der Applikationsfläche kann der Wirkstoff auch direkt aus der Darreichungsform an die Schleimhaut abgeben werden. Während der Applikation nimmt die Darreichungsform Speichelflüssigkeit auf und der enthaltene Wirkstoff gelangt durch Diffusion nach außen.

30

Vorteilhaft ist dabei, daß der Wirkstoff nach nur sehr kurzer Verzögerungszeit in die Speichelflüssigkeit freigesetzt wird, so daß die Speichel-Wirkstoffmischung sofort sämtliche Bereiche der Mundschleimhaut erreicht und dort resorbiert werden kann. Die Speichelmenge, in welcher der freigesetzte Wirkstoff pro Zeiteinheit gelöst bzw. dispergiert wird, ist relativ gering und es entsteht kein übermäßiger Speichel-

fluß, so daß ein Verschlucken des Wirkstoffs (mit den genannten Nachteilen der gastrointestinalen Resorption) weitestgehend ausgeschlossen ist.

Da die Wirkstoffresorption unter Umgehung der gastrointestinalen Route erfolgt, werden die oben beschriebenen Nachteile (verzögerter Wirkungseintritt, "first pass"-Effekt) anderer oraler Darreichungsformen (z. B. Tabletten) vermieden.

Durch die erfindungsgemäßen Darreichungsformen wird auch die Compliance erhöht, da eine besondere Disziplin für die Applikation nicht erforderlich ist. Die Applikation der filmförmigen Darreichungsformen wird aufgrund der geringen Schichtdicke von den zu behandelnden Personen im allgemeinen nicht als störend empfunden.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß die erfindungsgemäßen Darreichungsformen eine Polymermatrix aufweisen, die als Wirkstoffreservoir dient und mucoadhäsive Eigenschaften hat. Mindestens eine Schicht oder mindestens eine Oberfläche der Darreichungsform weist mucoadhäsive Eigenschaften auf. Die Darreichungsform kann aus einer einzigen Schicht bestehen oder mehrere Schichten umfassen. Im Falle eines mehrschichtigen Aufbaus ist mindestens eine der Schichten wirkstoffhaltig.

Im einfachsten Fall ist eine Darreichungsform aus einer mucoadhäsiven, vorzugsweise einschichtigen Polymermatrix aufgebaut, die einen oder mehrere Cannabis-Wirkstoffe enthält. Der/die Wirkstoff(e) kann/können in gelöster, dispergierter oder emulgierter Form in der Darreichungsform vorliegen.

Die Polymermatrix enthält vorzugsweise ein oder mehrere Polymere, die wasserlöslich und/oder in wässrigen Medien quellfähig sind. Durch die Auswahl solcher Polymere können die mucoadhäsiven Eigenschaften und das Freisetzungsverhalten beeinflußt werden.

Als wasserlösliche oder quellfähige Polymere eignen sich insbesondere Polymere aus folgender Gruppe: Stärke und Stärkederivate, Dextran; Cellulosederivate, wie Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, 5 Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylethylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Ethyl- oder Propylcellulose; Polyacrylsäure, Polyacrylate, Polyvinylpyrrolidone, Polyethylenoxid-Polymere, Polyacrylamide, Polyethylenglykol, Gelatine, Kollagen, Alginate, Pectine, Pullulan, Tragant, 10 Chitosan, Alginsäure, Arabinogalactan, Galactomannan, Agar-Agar, Agarose, Carrageen, und natürliche Gummen.

Der Polymeranteil beträgt vorzugsweise 5 bis 95 Gew.-%, besonders bevorzugt 15 bis 75 Gew.-%, bezogen auf die Trockenmasse einer Darreichungsform. 15

Nach einer bevorzugten Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen einen Cannabis-Extrakt oder ein Cannabis-Öl, vorzugsweise in einem Anteil von 0,5 bis 50 20 Gew.-%, besonders bevorzugt in einem Anteil von 1 bis 30 Gew.-%. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutisch akzeptablen Cannabis-Extrakten oder Cannabis-Öl sind dem Fachmann bekannt.

25 Die Erfindung umfaßt ferner auch Darreichungsformen der genannten Art, welche mindestens einen Cannabinoid-Wirkstoff aus der aus Tetrahydrocannabinol, Cannabinol, Cannabidiol und Cannabichromen bestehenden Gruppe. Tetrahydrocannabinol, insbesondere R-(6a,10a)-Δ-9-tetrahydro-cannabinol, ist als 30 Wirkstoff besonders bevorzugt. Die Cannabinoid-Wirkstoffe können natürlichen, teilsynthetischen oder synthetischen Ursprungs sein.

Der Wirkstoffgehalt beträgt vorzugsweise 0,1 bis 20 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,5 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Trockenmasse einer Darreichungsform. Eine einzelne Darreichungs- 35

form enthält vorzugsweise 0,5 bis 20 mg, besonders bevorzugt 1 bis 10 mg Wirkstoff, z. B. Tetrahydrocannabinol.

Wahlweise können die erfindungsgemäßen Darreichungsformen einen oder mehrere Zusatzstoffe aus folgenden Gruppen enthalten: Füllstoffe, Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Aromastoffe, Duftstoffe, Emulgatoren, Weichmacher, Süßstoffe, Konserverungsmittel, permeationsfördernde Substanzen, pH-Regulatoren und Antioxidantien. Hierfür geeignete Stoffe sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt.

10

Besonders vorteilhaft ist der Zusatz von Geschmacks-, Geruchs- und Aromastoffen, einzeln oder in Kombination. Beispielsweise kann durch Zusatz eines erfrischenden Geschmacksstoffes (z. B. Menthol, Eucalyptol) der Geschmackseindruck verbessert werden. Zugleich wird dadurch eine unauffällige Einnahme des Arzneimittels ermöglicht, da sie wie ein gewöhnliches Erfrischungsbonbon riecht. Dies trägt zusätzlich zu einer Verbesserung der Compliance bei.

15 Besonders geeignet sind beispielsweise Geschmacks- und Aromastoffe aus der Gruppe, die Menthol, Eucalyptol, Limonen, Phenylethanol, Camphen, Pinen, Gewürzaromen wie n-Butylphthalid oder Cineol, sowie Eukalyptus- und Thymianöl, Methylsalicylat, Terpentinöl, Kamillenöl, Ethylvanillin, 6-Methylcumarin, Citronellol und Essigsäure-n-butyl-ester umfasst.

20 Die erfindungsgemäßen, Cannabis-Wirkstoffe enthaltenden Darreichungsformen sind filmförmig, d. h. von dünner und flacher Gestalt, beispielsweise in Form dünner Plättchen oder kleiner Oblaten (auch als "wafer" bezeichnet). Diese filmförmigen Plättchen können verschiedenartige geometrische Formen haben, z.B. kreisförmig, ellipsenförmig oder länglich.

25 Die Dicke beträgt vorzugsweise 0,01 bis 2 mm; besonders bevorzugt liegt sie im Bereich von 0,05 bis 0,5 mm. Zur Ver-

meidung eines Fremdkörpergefühls sollte die Schichtdicke möglichst klein sein (vorzugsweise kleiner als 0,2 mm).

Um besondere Wirkungen zu erzielen, können die erfindungsgemäßen Darreichungsformen zwei- oder mehrschichtig aufgebaut sein. Die einzelnen Schichten können sich hinsichtlich eines oder mehrerer der folgenden Parameter unterscheiden: Polymerzusammensetzung, Wirkstoffgehalt, Wirkstoffkonzentration, Gehalt an Zusatzstoffen.

10

Aufgrund der bereits erwähnten Eigenschaften können die erfindungsgemäßen, Cannabis-Wirkstoffe enthaltenden Darreichungsformen vorteilhaft bei der Behandlung von Krankheiten oder Krankheitssymptomen verwendet werden, insbesondere bei: Schmerzzuständen bei Krebserkrankungen und infolge von Chemotherapie; Schmerzzuständen und "wasting"-Syndrom bei AIDS; Übelkeit und Erbrechen, insbesondere Übelkeit und Erbrechen als Nebenwirkung einer Chemotherapie, sowie bei AIDS oder Hepatitis; Neuropathischen Schmerzen; Anorexie oder Kachexie, insbesondere bei AIDS oder Krebserkrankungen im fortgeschrittenen Stadium; Lähmungserscheinungen bei Multipler Sklerose oder traumatischen Querschnittserkrankungen; Dystonischen Bewegungsstörungen; Asthma bronchiale; epileptischen Anfällen bzw. generalisierter Epilepsie; Entzugssymptomen bei Alkohol-, Benzodiazepin- und Opiatabhängigkeit; Parkinsonerkrankung; Demenzerkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer; Arthritis; Glaukom; Migräne; Dysmenorrhoe.

30

35

Ansprüche

1. Filmförmige, mucoadhärente Darreichungsform mit einem Gehalt an mindestens einem Wirkstoff aus der Gruppe der 5 Cannabis-Wirkstoffe.

2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Polymermatrix aufweist, die als Wirkstoffreservoir dient und mucoadhäsive Eigenschaften hat.

10 3. Darreichungsform nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymermatrix ein oder mehrere Polymere enthält, die wasserlöslich und/oder in wässrigen Medien quellfähig sind, wobei diese Polymere vorzugsweise aus der Stärke 15 und Stärkederivate, Dextran, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylethylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Ethyl- oder Propylcellulose, Polyacrylsäure, Polyacrylate, Polyvinylpyrrolidone, Polyethylenoxid-Polymere, Polyacrylamide, Polyethylenglykol, Gelatine, Kollagen, Alginate, Pectine, Pullulan, Tragant, Chitosan, Algin säure, Arabinogalactan, Galactomannan, Agar-Agar, Agarose, Carrageen, und natürliche Gummen umfassenden Gruppe ausgewählt sind, wobei der Polymeranteil vorzugsweise 5 bis 95 20 Gew.-%, besonders bevorzugt 15 bis 75 Gew.-% beträgt.

25 4. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen Cannabis-Extrakt oder ein Cannabis-Öl enthält, vorzugsweise in einem Anteil von 0,5 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt in einem Anteil von 1 bis 30 Gew.-%.

30 5. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Cannabinoid-Wirkstoff aus der aus Tetrahydrocannabinol,

Cannabinol, Cannabidiol und Cannabichromen bestehenden Gruppe enthält.

6. Darreichungsform nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der/die genannte(n) Stoff(e) in einem Anteil von 0,1 bis 20 Gew.-% enthalten ist/sind, vorzugsweise in einem Anteil von 0,5 bis 10 Gew.-%.

7. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie Tetrahydrocannabinol, bevorzugt R-(6a,10a)-Δ-9-tetrahydro-cannabinol enthält, wobei der Wirkstoffgehalt vorzugsweise 0,1 bis 20 Gew.-% beträgt, besonders bevorzugt 0,5 bis 10 Gew.-%.

8. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,5 bis 20 mg, vorzugsweise 1 bis 10 mg Wirkstoff(e), vorzugsweise Tetrahydrocannabinol, enthält.

9. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen oder mehrere Stoffe aus der Gruppe der Geschmacks-, Geruchs- und Aromastoffe enthält, insbesondere aus der Gruppe, die Menthol, Eucalyptol, Limonen, Phenylethanol, Camphen, Pinen, Gewürzarten wie n-Butylphthalid oder Cineol, sowie Eukalyptus- und Thymianöl, Methylsalicylat, Terpentinöl, Kamillenöl, Ethylvanillin, 6-Methylcumarin, Citronellol und Essigsäure-n-butyl-ester umfaßt.

10. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ihre Schichtdicke 0,01 bis 2 mm beträgt, vorzugsweise 0,05 bis 0,5 mm.

11. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen oder mehrere Hilfsstoffe aus der Gruppe der Füllstoffe, Farbstoffe,

Emulgatoren, Weichmacher, Süßstoffe, Konservierungsmittel, pH-Regulatoren, permeationsfördernden Substanzen, und Antioxidantien enthält.

5 12. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie mehrschichtig aufgebaut ist, wobei mindestens eine Schicht wirkstoffhaltig ist.

10 13. Verwendung einer Darreichungsform nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche zur therapeutischen Behandlung, insbesondere zur Behandlung von:

15 Schmerzzuständen bei Krebserkrankungen und infolge von Chemotherapie; Schmerzzuständen und "wasting"-Syndrom bei AIDS; Übelkeit und Erbrechen, insbesondere Übelkeit und Erbrechen als Nebenwirkung einer Chemotherapie, sowie bei AIDS oder Hepatitis; Neuropathischen Schmerzen; Anorexie oder Kachexie, insbesondere bei AIDS oder Krebserkrankungen im fortgeschrittenen Stadium; Lähmungserscheinungen bei Multipler Sklerose oder traumatischen Querschnittserkrankungen; Dystonischen Bewegungsstörungen; Asthma bronchiale; epileptischen Anfällen bzw. generalisierter Epilepsie; Entzugssymptomen bei Alkohol-, Benzodiazepin- und Opiatabhängigkeit; Parkinsonerkrankung; Demenzerkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer; Arthritis; Glaukom; Migräne; Dysmenorrhoe.

25 14. Verwendung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Applikation auf der Mundschleimhaut erfolgt, insbesondere sublingual oder buccal.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Dezember 2003 (24.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2003/105800 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/00**, (9/70, 35/78) (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BR, CA, CN, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PH, PL, RU, US, ZA.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/004807

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(22) Internationales Anmeldedatum:

8. Mai 2003 (08.05.2003)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für alle Bestimmungsstaaten*
- *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

Veröffentlicht:

- *mit internationalem Recherchenbericht*

(30) Angaben zur Priorität:
102 26 494.5 14. Juni 2002 (14.06.2002) DE

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 9. Dezember 2004

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): LTS LOHmann THERAPIE; SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): WESSLING, Werner [DE/DE]; Beethovenstrasse 4, 56579 Rengsdorf (DE).

(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, 50389 Wesseling (DE).

A3

(54) Title: FILM-SHAPED MUCOADHESIVE ADMINISTRATION FORM FOR ADMINISTERING CANNABIS ACTIVE INGREDIENTS

(54) Bezeichnung: FILMFÖRMIGE MUCOADHÄSIVE DARREICHUNGSFORMEN ZUR VERABREICHUNG VON CANNABIS-WIRKSTOFFEN

(57) Abstract: The invention relates to a film-shaped, mucoadhesive administration form containing at least one active ingredient from the group of cannabis active ingredients.

(57) Zusammenfassung: Eine filmförmige, mucoadhäsive Darreichungsform mit einem Gehalt am mindestens einem Wirkstoff aus der Gruppe der Cannabis-Wirkstoffe wird beschrieben.

WO 2003/105800 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 03/04807

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/00 A61K9/70 A61K35/78
--

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 15210 A (HOUZE DAVID ;MANTELLE JUAN (US); KANIOS DAVID (US); NOVEN PHARMA () 1 April 1999 (1999-04-01) page 1, paragraph 1 page 32, line 1 claims 1,16,22,23 ----	1-14
A	WO 00 62764 A (YATES ALAYNE) 26 October 2000 (2000-10-26) page 4, line 20 -page 5, line 29 page 8, line 11 - line 19 example 6 claims ----	1-14
A	WO 01 66089 A (GW PHARMA LTD ;ROSS CALVIN (GB)) 13 September 2001 (2001-09-13) examples claims ----	1-14
-/--		

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search	Date of mailing of the International search report
---	--

18 November 2003

27/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/04807

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GUY G W ET AL: "A PHASE ONE STUDY OF SUBLINGUAL CANNABIS-BASED MEDICINE EXTRACT" JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, LONDON, GB, vol. 52, no. SUPPL, September 2000 (2000-09), page 294 XP000984304 ISSN: 0022-3573 right-hand column, last paragraph; table 1 -----	1-14
P,X	WO 02 064109 A (GW PHARMA LTD ;WHITTLE BRIAN (GB); GUY GEOFFREY (GB)) 22 August 2002 (2002-08-22) examples 2,3,9-11,24,25 figures 1-4 -----	1-9, 11-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/04807

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claims 13 and 14 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the composition.

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/04807

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9915210	A	01-04-1999	AU AU CA EP JP NO NZ WO US	750809 B2 9581398 A 2304958 A1 1021204 A2 2001517493 T 20001567 A 504108 A 9915210 A2 6562363 B1		25-07-2002 12-04-1999 01-04-1999 26-07-2000 09-10-2001 25-05-2000 28-06-2002 01-04-1999 13-05-2003
WO 0062764	A	26-10-2000	US AU CA EP JP WO	6319510 B1 4363000 A 2370202 A1 1173155 A1 2002542186 T 0062764 A1		20-11-2001 02-11-2000 26-10-2000 23-01-2002 10-12-2002 26-10-2000
WO 0166089	A	13-09-2001	GB AU CA CN CZ EP WO HU NO US AU EP WO US	2361869 A 3760801 A 2402020 A1 1441667 T 20023017 A3 1280515 A2 0166089 A2 0300582 A2 20024222 A 2003191180 A1 7430701 A 1296649 A2 0197780 A2 2003190290 A1		07-11-2001 17-09-2001 13-09-2001 10-09-2003 16-04-2003 05-02-2003 13-09-2001 29-09-2003 06-11-2002 09-10-2003 02-01-2002 02-04-2003 27-12-2001 09-10-2003
WO 02064109	A	22-08-2002	GB GB US US CA CZ WO GB	2377633 A 2381194 A 2002136752 A1 2003021752 A1 2438097 A1 20032458 A3 02064109 A2 2380129 A		22-01-2003 30-04-2003 26-09-2002 30-01-2003 22-08-2002 12-11-2003 22-08-2002 02-04-2003

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04807

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61K9/00 A61K9/70 A61K35/78

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 15210 A (HOUZE DAVID ;MANTELLE JUAN (US); KANIOS DAVID (US); NOVEN PHARMA () 1. April 1999 (1999-04-01) Seite 1, Absatz 1 Seite 32, Zeile 1 Ansprüche 1,16,22,23 ---	1-14
A	WO 00 62764 A (YATES ALAYNE) 26. Oktober 2000 (2000-10-26) Seite 4, Zeile 20 -Seite 5, Zeile 29 Seite 8, Zeile 11 - Zeile 19 Beispiel 6 Ansprüche ---	1-14
A	WO 01 66089 A (GW PHARMA LTD ;ROSS CALVIN (GB)) 13. September 2001 (2001-09-13) Beispiele Ansprüche ---	1-14
	-/-	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

18. November 2003

27/11/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Epskamp, S

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04807

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	GUY G W ET AL: "A PHASE ONE STUDY OF SUBLINGUAL CANNABIS-BASED MEDICINE EXTRACT" JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, LONDON, GB, Bd. 52, Nr. SUPPL, September 2000 (2000-09), Seite 294 XP000984304 ISSN: 0022-3573 rechte Spalte, letzter Absatz; Tabelle 1 ----	1-14
P,X	WO 02 064109 A (GW PHARMA LTD ;WHITTLE BRIAN (GB); GUY GEOFFREY (GB)) 22. August 2002 (2002-08-22) Beispiele 2,3,9-11,24,25 Abbildungen 1-4 -----	1-9, 11-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHTInternationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/04807**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 13 und 14 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALE **RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04807

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9915210	A 01-04-1999	AU 750809 B2 AU 9581398 A CA 2304958 A1 EP 1021204 A2 JP 2001517493 T NO 20001567 A NZ 504108 A WO 9915210 A2 US 6562363 B1	25-07-2002 12-04-1999 01-04-1999 26-07-2000 09-10-2001 25-05-2000 28-06-2002 01-04-1999 13-05-2003
WO 0062764	A 26-10-2000	US 6319510 B1 AU 4363000 A CA 2370202 A1 EP 1173155 A1 JP 2002542186 T WO 0062764 A1	20-11-2001 02-11-2000 26-10-2000 23-01-2002 10-12-2002 26-10-2000
WO 0166089	A 13-09-2001	GB 2361869 A AU 3760801 A CA 2402020 A1 CN 1441667 T CZ 20023017 A3 EP 1280515 A2 WO 0166089 A2 HU 0300582 A2 NO 20024222 A US 2003191180 A1 AU 7430701 A EP 1296649 A2 WO 0197780 A2 US 2003190290 A1	07-11-2001 17-09-2001 13-09-2001 10-09-2003 16-04-2003 05-02-2003 13-09-2001 29-09-2003 06-11-2002 09-10-2003 02-01-2002 02-04-2003 27-12-2001 09-10-2003
WO 02064109	A 22-08-2002	GB 2377633 A GB 2381194 A US 2002136752 A1 US 2003021752 A1 CA 2438097 A1 CZ 20032458 A3 WO 02064109 A2 GB 2380129 A	22-01-2003 30-04-2003 26-09-2002 30-01-2003 22-08-2002 12-11-2003 22-08-2002 02-04-2003